



Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



Litiasis Renal

Patricia María García García^a, María Isabel Luis Yanes^a, Víctor García Nieto^b

^a Servicio Nefrología, H.U.N.S. Candelaria, Tenerife

^b Nefrología Pediátrica de Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife

Enlaces de Interés

- [Hipercalciuria Idiopática Revisada. Nefrología 2019](#)

Fecha actualización: 18/02/2023

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN. LITOGÉNESIS

La litiasis renal es una patología sumamente frecuente, de tal manera que, aproximadamente, del 5-12% de la población de los países industrializados padece algún episodio sintomático antes de los 70 años de edad, con una incidencia algo inferior en Asia (1-5%) [1].

En países industrializados como Estados Unidos se ha producido un aumento progresivo en la prevalencia de litiasis durante las últimas 4 décadas [2]. El síndrome metabólico afecta al 25% de adultos en EEUU y se asocia con un incremento del riesgo de litiasis en un 30% [3]. Además de las potenciales secuelas asociadas a la litiasis renal, como el dolor, la infección, la obstrucción o la toma de antiinflamatorios, la nefrolitiasis es considerada un factor de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) [2].

Sin entrar en los complejos mecanismos físico-químicos necesarios para la formación de los cálculos, la litiasis pasa necesariamente por una sucesión de etapas que concurren en la formación y crecimiento del cálculo. La primera etapa es la de sobresaturación de la orina. La segunda fase es la de germinación cristalina. La siguiente es la de aumento de tamaño de las partículas formadas, ya sea por el crecimiento de los cristales o por la agregación de éstos entre sí. Finalmente, la cuarta etapa es la de nucleación del cálculo, se produce la retención de una o varias de las partículas formadas en un túbulo renal, en la pared de una papila o en las vías urinarias. A partir del núcleo así constituido el cálculo crecerá por cristalización local o por aumento de tamaño de los cristales formados por encima del grado de sobresaturación urinaria.

Se han identificado tres vías que conducen a la formación de los cálculos:

- Sobrecrecimiento de las placas intersticiales de apatita (como en el caso de la formación idiopática de cálculos de oxalato cálcico, el hiperparatiroidismo primario, o en la oxalosis) [4]
- Depósitos en forma de cristales en los túbulos (casi todas las causas de litiasis) [5]
- Cristalización libre en solución (como en el caso de la cistinuria e hiperoxaluria) [6].

En el caso de la cristalización libre en solución, la saturación urinaria puede elevarse hasta el punto de permitir la formación espontánea de cristales y finalmente cálculos, por alguno de los siguientes mecanismos:

- Aumento de la concentración urinaria de los componentes del cristal (calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico o cistina) o disminución de la diuresis.
- Modificaciones en el pH urinario: un pH urinario bajo favorece la formación de cálculos de ácido úrico pues su pK en orina es 5,5. Sin embargo, un pH alcalino favorece la génesis de los de fosfato cálcico.
- Disminución o cambios en la concentración de inhibidores urinarios de la cristalización o de la agregación cristalina (hipocitraturia).

DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN DE LOS CÁLCULOS

El diagnóstico se realiza ante la presencia de uno o varios cólicos nefríticos. No obstante, el diagnóstico de urolitiasis no se puede confirmar si no se tiene la evidencia de la formación o expulsión de un cálculo. En niños, se puede detectar la existencia de anomalías metabólicas

causantes de cálculos antes de que exista evidencia de la formación de los mismos. Esta situación se denomina prelitiasis.

La ecografía ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de los cálculos, especialmente en niños, en los que suelen ser de pequeño tamaño. El aspecto típico es el de una imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior. Además, La Manna et al. apreciaron que en niños estudiados por dolor abdominal, disuria o hematuria podían observarse puntos hiperecogénicos en los cálices renales, incluso sin la sombra acústica característica y con un diámetro menor de 3 mm. En su serie, existían antecedentes familiares de urolitiasis en el 70% de los niños e hipercalciuria en el 38% de ellos [7]. La ecografía renal es más sensible (84%) que la radiografía simple de abdomen (54%) para detectar cálculos, aunque ésta es superior para el diagnóstico de los que localizan a nivel ureteral.

El aspecto radiológico de los cálculos suele ser de ayuda para establecer el diagnóstico etiológico [8]:

- Un aspecto francamente radiopaco indica una composición preponderantemente cálcica [Oxalato cálcico monohidrato (whewelita) y dihidrato (whedelita), fosfato cálcico y carbonato].
- Los cálculos ligeramente radio opacos son habitualmente de cistina, fosfato amónico magnésico (estruvita) o ácido úrico con cantidades variables de calcio.
- Los cálculos mixtos, con estratos alternativos opacos y claros, sugieren una litiasis mixta úrico-cálcica.
- Los cálculos radiotransparentes están compuestos de ácido úrico, xantina, 2,8dihidroxiadenina o son causados por fármacos.
- Los cálculos coraliformes están formados a menudo por estruvita o cistina.
- La existencia de nefrocalcinosis, o depósito intenso de calcio en el parénquima renal, orienta hacia una hiperoxaluria primaria, una acidosis tubular, un riñón en esponja medular (o enfermedad de Cacchi-Ricci), un hiperparatiroidismo primario u otros estados hipercalcémicos.

En el cólico nefrítico “complicado”, la urografía fue durante décadas la prueba diagnóstica de referencia. Sin embargo, en los últimos años, la tomografía computarizada (TC) helicoidal sin contraste se ha introducido como una alternativa rápida sin requerir contrastes iodados.

CLASIFICACIÓN METABÓLICA DE LA UROLITIASIS

La urolitiasis es un cuadro complejo en el que intervienen factores genéticos y ambientales, especialmente dietéticos. Los pacientes litiásicos se pueden clasificar según la composición de los cálculos o según la anomalía metabólica responsable. Según la composición de los cálculos, el 60-70% de todos los cálculos están constituidos por oxalato cálcico (sólo o con apatita), seguidos por los de ácido úrico en el 10-15%, los de fosfato-amónico-magnésico (estruvita) en el 10% de los casos, los de fosfato cálcico, apatita 7% y brushita 1%, y los de cistina en el 1%. Los componentes cristalinos más importantes observados en los cálculos urinarios figuran en la (Tabla 1)[9].

Por otra parte, se puede clasificar la litiasis según la anomalía metabólica subyacente. Las anomalías metabólicas pueden clasificarse de forma sencilla en dos tipos: En primer lugar, aquellas que favorecen la formación de cristales cuando están en situación de sobresaturación urinaria (es el caso del calcio, ácido úrico, oxalato y cistina) y, en segundo lugar, aquellas que favorecen la litogénesis cuando sus niveles están reducidos, al ser inhibidores de la cristalización. Éstos pueden dividirse en dos subgrupos según su masa molecular. Los inferiores a 5.000 daltons son zinc, aluminio, magnesio, citrato, isocitrato, fosfocitrato, complejos citrometálicos y pirofosfato. Los de masa molecular elevada son nefrocalcina, glucosaminoglicanos y proteínas como la de Tamm-Horsfall (uromodulina) y el human trefoil factor TFF1.

Se puede establecer una cierta relación entre la composición del cálculo y la anomalía metabólica subyacente [10]. Así, una litiasis por whewelita (oxalato cálcico monohidrato) debe hacer sospechar una hiperoxaluria primaria u otros estados hiperoxalúricos. En la hipercalciuria idiopática suele ser más frecuente la litiasis por whedelita (oxalato cálcico dihidrato) o mixta de whedelita y whewelita. Los cálculos con elevado contenido en fosfato cálcico deben hacer sospechar un hiperparatiroidismo primario, una acidosis tubular distal completa o incompleta o una infección por gérmenes urealíticos. Los cálculos de purinas se observarán en los casos de hiperuricosuria, xantinuria, déficit de adenina fosforibosil transferasa y en los de pH urinario repetidamente ácido. En la cistinuria los cálculos son de cistina.

Para el diagnóstico de la anomalía metabólica causante de la litiasis se requiere una detallada historia clínica para identificar condiciones asociadas, como el hiperparatiroidismo primario, la acidosis tubular renal distal, gota, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad o trastornos malabsortivos gastrointestinales que cursan con diarrea crónica.

Por otro lado, algunos fármacos pueden inducir litiasis, ya sea por alterar la composición urinaria o el pH de forma desfavorable como por precipitación directa del fármaco o sus metabolitos en orina.

Además, se requiere una historia dietética detallada, que refleje la ingesta hídrica, el consumo de sal y proteínas animales, la toma de suplementos, así como la exposición ambiental o laboral a tóxicos (cadmio o ácido oxálico, presentes en pinturas) o agentes de calor excesivo que favorezcan la deshidratación.

Un pH urinario ácido (pH7) favorece la litiasis por estruvita. En la práctica clínica suelen determinarse calcio, ácido úrico, oxalato, cistina, citrato y magnesio. Se miden en orina de 24 horas (Tabla 2), aunque se puede hacer un estudio inicial de despistaje por medio de los cocientes urinarios [10]. Se debe confirmar que la recogida urinaria es correcta mediante el cálculo de la eliminación urinaria de creatinina (normal: 15-25 mg/kg/día).

En cuanto a los factores genéticos, la utilización de técnicas de secuenciación masiva, ha permitido detectar causa genética monogénica de litiasis hasta en el 30% de niños y en 10% de adultos, con unos 35 diferentes genes implicados, muchos de ellos relacionados con el manejo tubular renal de sustratos litogénicos y de inhibidores de la cristalización [11].

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA (HI)

La HI se define por un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. Antes de establecer este último diagnóstico, se deben descartar otras causas, la mayoría tubulopatías de origen genético (que suelen cursar con alteraciones del equilibrio ácido-base, hipopotasemia, hipercloremia, hipomagnesemia o hipofosfatemia) o situaciones como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide infantil o el uso prolongado de furosemida (Figura 1) y (Figura 2). La HI es la causa más frecuente de litiasis renal tanto en la edad pediátrica como en la adulta (alrededor del 40% en series de niños y del 60% en las de adultos) y es una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han descrito tasas de prevalencia en población sana, según los países, entre 0.6 y 12.5% [12].

La HI se define como una excreción urinaria >300 mg/día en hombres o >250 mg/día en mujeres, o >200 mg/día en una dieta restringida de calcio, magnesio y proteínas animales, o una excreción urinaria superior a 4 mg/kg/día en dos muestras de orina consecutivas (válido tanto para adultos como para niños). También, puede admitirse el diagnóstico de HI un valor de cociente calcio (mg)/creatinina (mg) superior a 0,20 en una muestra de orina no recogida en ayunas (en niños, válido para mayores de 4 años). No obstante, para confirmar que una hipercalciuria se trata de una HI, deben ser normales los niveles de calcemia, PTH intacta, iones (incluido el cloro) y equilibrio

ácido base. En el seguimiento, para simplificar el manejo de los pacientes con HI se ha postulado determinar calcio, citrato y creatinina en orina aislada en dos momentos del día (antes de la cena y en la primera orina de la mañana), por lo que no sería necesario recoger orina de 24h. Si el cociente calcio/citrato en cualquiera de las dos orinas es superior a 0,33mg/mg existe riesgo de cristalización urinaria [13].

En los últimos años, el diagnóstico de la HI es más frecuente debido a que puede comenzar en la edad pediátrica con síntomas muy diversos, en ausencia inicial de cálculos renales. Esta situación, casi propia de la edad pediátrica, se ha denominado prelitiasis [12] y puede debutar en niños con síntomas diversos. En 1981, se describió cómo la hematuria macroscópica indolora podía ser una forma de presentación en niños, y actualmente está descrito que entre el 25-42% de los niños remitidos a centros de referencia por hematuria tienen HI. En 1981 Moore mencionó otros nuevos síntomas y signos de inicio hasta entonces no reconocidos, como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, enuresis nocturna y leucocituria estéril [14]. La presencia de dolor abdominal recurrente "no típico de cólico renal" se ha asociado, asimismo con HI, e incluso proteinuria discreta. Por otro lado, la frecuencia de infección de vías urinarias es mucho más elevada en estos niños que en controles. En el adulto, la presentación más frecuente de la HI es el cólico nefrítico, si bien algunos pacientes pueden debutar con hematuria macroscópica.

En el momento actual, existen algunos aspectos de la fisiopatología de la HI que no se conocen adecuadamente, así como tampoco la causa final que origina la hipercalciuria. Clásicamente se usaba el Test de Pak para diferenciar 2 subtipos de HI, según las variaciones de la calciuria producidas tras restringir el aporte de calcio durante 7 días: HI absortiva o HI renal, pero esta prueba ha quedado en desuso [15]. Actualmente, se reconoce que la calciuria en la HI tiene un triple origen simultáneo: intestinal, renal y óseo. Inicialmente, se sospechó que la HI era de origen renal pero cuando se pudo determinar la PTH en 1974, se observó que en la HI los niveles de PTH eran normales, por lo que se descartó dicho origen. En 1976 se observaron valores significativamente inferiores de densidad mineral ósea en estos pacientes y posteriormente este hallazgo fue confirmado en niños por García-Nieto et al. [16]. Por otro lado, Pacifici et al. demostraron que los monocitos sanguíneos aislados de pacientes con HI producían una cantidad incrementada de diversas citoquinas, tales como la interleucina-1a (IL-1), el factor estimulante de colonias de los granulocitos-macrófagos o el factor de necrosis tumoral- α (TNF) [17]. Estas citoquinas tienen la capacidad de incrementar la actividad osteoclástica y en consecuencia de reducir la densidad mineral ósea. Actualmente, se desconoce la causa que estimula la producción de citoquinas por

parte de las células monocitarias en pacientes con HI. Weissinger postuló una teoría que aúna los diferentes hallazgos previamente descritos [18]. IL-1 estimularía la producción de prostaglandina E2 (PGE2) que, secundariamente, incrementaría la de calcitriol. La hipercalciuria se ocasionaría, por tanto, por un incremento de resorción ósea y reabsorción intestinal de calcio debido a la acción del calcitriol. Una dieta rica en sal o en proteínas acrecentaría, por otra parte, la calciuria. García Nieto et al. describieron mediante sobrecarga hiposalina la existencia de una discreta pérdida salina distal en algunos pacientes adultos con HI [19]. En efecto, los mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF reducen el transporte epitelial de sodio a través de un incremento de la síntesis de PGE2 y por medio de una reducción de la expresión y la función del canal epitelial de sodio (ENAC) y/o de la Na/K ATPasa de la membrana basolateral. Esta pérdida renal de sodio, incrementaría, asimismo, la calciuria, por lo que en algunos pacientes con HI, ésta podría, al menos en teoría, tener un triple origen, intestinal, renal y óseo.

En 1979, se describieron ratas con hipercalciuria espontánea (genetic hypercalciuric stone-forming, GHS). En 1993, se demostró que en estos animales existía un incremento en el número de receptores de la vitamina D (VDR) en el intestino, lo que inducía un incremento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR que explicaba el incremento en el transporte intestinal de calcio previamente descrito. Posteriormente, se comprobó en ratas GHS un incremento de la resorción ósea y un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio. Además, los niveles de calcitriol son normales en estos animales del mismo modo que en el 30-50% de los pacientes con HI. En 2004, Favus et al. demostraron que los monocitos periféricos de los pacientes con HI muestran un incremento de receptores de la vitamina D, es decir, lo mismo que se había descrito previamente en las ratas GHS [20]. La HI es más frecuente en lugares con alta consanguinidad como ocurre en algunas islas.

En resumen, la HI es una anomalía metabólica de origen genético que predispone a la formación de cálculos renales, a la aparición de infecciones urinarias y al desarrollo de osteoporosis. No obstante, existen personas que transmiten la condición a su descendencia pero que son asintomáticas, por lo que la HI no debe ser considerada una enfermedad. Ésta es la razón por la que el uso de tratamiento farmacológico debe ser seleccionado y se debe hacer énfasis en el uso de normas dietéticas protectoras.

HIPERURICOSURIA. CÁLCULOS DE PURINAS

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y los cálculos de urato son

radiotransparentes. Al igual que en el caso de la hipercalciuria, deben considerarse inicialmente los niveles plasmáticos de ácido úrico para diferenciar los estados en los que existe sobreproducción de ácido úrico, en general asociados con hiperuricemia, de aquellos en los que existe disminución de su reabsorción tubular, en los que habitualmente se detecta hipouricemia. La hiperuricosuria se define como una excreción superior a 800 mg/día en el hombre y 750 mg/día en las mujeres.

Las circunstancias más comunes asociadas a hiperuricemia, además de la ingesta excesiva de purinas, son la gota primaria, los síndromes mieloproliferativos y el síndrome de lisis tumoral. La hiperuricemia primaria en niños debe hacer pensar en la existencia de alguna anomalía enzimática de la síntesis de nucleótidos purínicos, como la sobreactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPPs) o la deficiencia de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) (síndrome de Lesch-Nyhan, cuando el déficit es completo).

La hipouricemia por defecto de reabsorción tubular puede observarse tanto en las tubulopatías proximales complejas, generalmente dentro del síndrome de "de Toni-Debré-Fanconi" como en forma de defecto único (hipouricemia renal hereditaria). En estos casos, la excreción de ácido úrico en valores absolutos (orina de 24 horas) puede ser normal, pero la excreción fraccional siempre estará elevada.

Los conocimientos sobre el metabolismo del ácido úrico se basan en estudios de biología molecular que han identificado varios transportadores y proteínas que muestran la complejidad del manejo del ácido úrico en el túbulo proximal.

El transportador URAT1 que reabsorbe el urato filtrado fue identificado por Enomoto et al. en 2002 [21]. Está localizado en la membrana apical de las células del túbulo proximal y es codificado por el gen SLC22A12 (OMIM#607096). URAT1 pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT). El urato es transportado por medio del URAT1 a través de la membrana apical de las células tubulares proximales, en un intercambio con aniones que son transportados hacia la luz tubular para mantener un balance eléctrico adecuado. Se han descrito mutaciones en el gen SLC22A12 que codifica URAT1, en pacientes japoneses afectados de hipouricemia tubular renal. También, se han descrito mutaciones en ese gen en paciente coreanos y en tres familias israelitas de origen iraquí. Estos pacientes se caracterizan por niveles muy bajos de ácido úrico con una excreción fraccional del mismo elevada (alrededor de 40-90%) y una respuesta atenuada de la uricosuria al probenecid y la pirazinamida. Tanto losartán como benzbromarona ejercen su acción uricosúrica inhibiendo la acción de URAT1 [22].

La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante los transportadores basolaterales. En 2003, se identificó un nuevo transportador de iones orgánicos voltaje sensible, URATv1 (OATv1), que facilita la salida de urato de la célula. Es codificado por el gen SLC2A9. Posteriormente, fue renombrado como GLUT9 (OMIM# 606142) al conocerse que pertenece a una familia de proteínas facilitadoras del transporte de hexosas (fructosa, glucosa). Se han descrito dos variantes de la proteína, una isoforma GLUT9L que se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y una isoforma GLUT9S que se expresa exclusivamente en la membrana apical de dichas células, por lo que en los pacientes con esta otra variante de hipouricemia tubular renal la reducción en la reabsorción de urato ocurre en ambos lados de las células de los túbulos proximales renales. En estos pacientes, la excreción fraccional de urato es superior a 150%. Los portadores heterocigotos tienen niveles de urato moderadamente reducidos.

Por otra parte, deben hacerse algunas consideraciones sobre otra causa de litiasis úrica, la normouricosúrica. Los cristales de ácido úrico se forman en pH ácido. Por tanto, ese tipo de cristales puede formarse, incluso en presencia de normouricemia, en situaciones de pH urinario repetidamente ácido, especialmente, en aquellos pacientes con un exceso de ingesta de proteínas de origen animal. Cuando el pH urinario está persistentemente por debajo de 5.5, el ácido úrico se halla en forma no disociada y altamente insoluble, por lo que puede cristalizar como forma pura. Se ha descrito un trastorno, generalmente de origen familiar, consistente en una disminución de la síntesis de amoníaco por parte de la célula tubular proximal renal y, por consiguiente, de la amoniuria. El déficit de este tampón urinario condicionaría la aparición de un exceso de iones hidrógeno libres en la orina que reducirían su pH [23].

Otra causa de litiasis úrica es el uso de fármacos uricosúricos (probenecid, altas dosis de salicilatos) o de extractos pancreáticos en niños con fibrosis quística.

Por otro lado, la xantinuria o litiasis por xantina, se caracteriza por hipouricemia llamativa, hipouricosuria y EF normal. Otra causa de formación de cálculos de xantina es el tratamiento con alopurinol.

Finalmente, una causa rara de formación de cálculos de purinas, que son radiolúcidos radiotransparentes como los de uratos, es el déficit de la enzima adenina fosforibosil transferasa (APRT), que condiciona la formación de cálculos de 2,8-dihidroxiadenina (DHA), un compuesto poco soluble, que se deposita a nivel renal causando nefrolitiasis, FRA o ERC por depósito por cristales [24]. El diagnóstico de esta entidad es complejo debido a la naturaleza radiotransparente de los

cristales de DHA, que en ocasiones es confundida con litiasis de uratos. Por otro lado, en biopsia renal los cristales de DHA tienen una apariencia similar a los cristales de oxalato, por lo que puede confundirse con una oxalosis. Además, puede recidivar tras el trasplante renal, por lo que un adecuado diagnóstico es fundamental [25].

HIPEROXALURIA

La **hiperoxaluria** se define como una eliminación urinaria de oxalato superior a 50 mg/día/1,73 m². En niños, suele utilizarse el cociente oxalato/creatinina en muestra de orina aislada, cuyos valores de referencia varían según la edad [10].

La **hiperoxaluria primaria** es el resultado de tres defectos genéticos bioquímicos de herencia autosómica recesiva en la síntesis endógena del oxalato [26]. La hiperproducción de oxalato en el hígado produce una hiperoxaluria marcada y su depósito en diversos órganos del cuerpo. La hiperoxaluria primaria tipo I se debe al déficit de la alanina:glioxilato aminotransferasa, que convierte el ácido glicoxílico en glicina. El déficit de esta enzima ocasiona que el ácido glicoxílico se oxide a oxalato. El oxalato es excretado por los riñones pero dado que produce litiasis recurrente y nefrocalcinosis desde la edad pediátrica, depósitos sistémicos de oxalato e insuficiencia renal crónica. Se identifica por un incremento en la excreción urinaria de oxalato, de ácido glioxílico y de ácido glicólico.

Los pacientes con hiperoxaluria primaria tipo II son deficitarios en la actividad de la enzima D-glicérico deshidrogenasa. La orina contiene cantidades elevadas de oxalato y de ácido L-glicérico. Los pacientes tienen cálculos de repetición. Es muy rara, aunque es posible la progresión a la insuficiencia renal terminal.

La hiperoxaluria tipo III causado por mutaciones en el gen DHDPSL que codifica la 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa que cataliza el paso final en la ruta metabólica de la hidroxiprolina.

Los defectos enzimáticos de la síntesis de oxalato, conlleva a un depósito agresivo de litiasis de oxalato cálcico y oxalosis. La insuficiencia renal secundaria a depósito de oxalato es más típico de la tipo 1.

La hiperoxaluria secundaria se ha descrito, especialmente, en pacientes con trastornos gastrointestinales que se asocian con malabsorción y diarrea crónica, como resección intestinal, insuficiencia pancreática, fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal

(enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) o tratamiento con orlistat [27] y análogos de la somatostatina. Los ácidos grasos libres en alta concentración quelan el calcio y reducen su concentración intraluminal. De este modo, se reduce la formación normal de oxalato cálcico insoluble y existe más oxalato soluble disponible para su absorción intestinal. En algunos pacientes formadores recurrentes de cálculos de oxalato de calcio, se han descrito concentraciones muy reducidas o ausentes de la bacteria anaerobia *Oxalobacter formigenes* que tiene la capacidad de degradar el oxalato.

CISTINURIA

La **cistinuria** es una tubulopatía consistente en un defecto de reabsorción tubular proximal de cistina y de los aminoácidos dibásicos, arginina, lisina y ornitina. Un defecto de transporte similar existe a nivel intestinal. Es la aminoaciduria hereditaria más frecuente. La prevalencia mundial de cistinuria se estima en 1:7000, aunque varía según regiones [28]. La enfermedad se hereda de modo autosómico recesivo. Puede presentarse a cualquier edad pero la edad media de aparición es a los 12 años.

Se caracteriza por la agresiva y recurrente formación de cálculos de cistina cuya solubilidad es muy baja cuando el pH urinario es menor de 7.5. En el sedimento urinario, los cristales de cistina son típicamente hexagonales. Se consideran valores normales de eliminación urinaria de cistina una excreción inferior a 200 mg/día o un cociente menor de 18 mg/g de creatinina. La cistinuria es la responsable de aproximadamente el 1-3% de los cálculos renales en adultos y el 6-10% en niños. Más de un 50% de los pacientes cistinúricos desarrollaran litiasis durante su vida y de ellos, un 75% en ambos riñones. Es la enfermedad litiásica más compleja de tratar con una alto índice de recidiva. Su diagnóstico intraútero puede sospecharse por la presencia típica de una hiperecogenicidad del colon secundaria a la presencia de cristales que pasan, por deglución, del líquido amniótico al intestino.

En 1994 se describió el primer gen implicado en esta enfermedad, el gen SLC3A1 (OMIM#220100), localizado en el cromosoma 22p16.3, codificador de la proteína rBAT [28]. En 1999 se describió un segundo gen SLC7A9 (OMIM#604144), localizado en el cromosoma 19, que codifica la proteína b0,+AT [29]. Este segundo gen codifica la subunidad que se asocia con la proteína rBAT para formar el transportador activo. Se transmite de forma autosómico dominante o recesiva. Se transmite de forma autosómico dominante o recesiva. Los pacientes pueden clasificarse en tres tipos:

-Tipo A (38%) causado por mutaciones en ambos alelos del gen SLC3A1. En este tipo los heterocigotos muestran una aminoaciduria normal.

-Tipo B (47%) originado por mutaciones de ambos alelos del gen SLC7A9. En este tipo los heterocigotos normalmente presentan un incremento de cistina y de aminoácidos dibásicos en orina pero se ha observado que, hasta un 14%, pueden presentar una aminoaciduria normal.

-Tipo AB (15%) causado por una mutación en SLC3A1 y otra en SLC7A9.

HIPOCITRATURIA

La hipocitraturia está presente en el 15-63% de los pacientes con litiasis y en ocasiones coexiste con otras anomalías metabólicas. El citrato inhibe la nucleación espontánea del oxalato cálcico y retarda la aglomeración de los cristales preformados del mismo. Es un potente inhibidor del crecimiento de los cristales de fosfato cálcico. Además, reduce la saturación urinaria de las sales cálcicas al formar complejos con el calcio y reducir la concentración del calcio iónico. La excreción renal de citrato está modulada principalmente por el equilibrio ácido base: la acidosis intracelular incrementa la reabsorción de citrato y la alcalosis potencia la producción y excreción de citrato en el túbulo proximal [2].

Los valores de eliminación urinaria de citrato en situación de normalidad son muy dispersos. En adultos, se considera hipocitraturia unos valores inferiores a 300 mg/día para ambos sexos y/o un valor del cociente citrato/creatinina inferior a 250 mg/g. En niños, se considera hipocitraturia valores inferiores a 8 mg/kg/día y/o un cociente citrato/creatinina menor de 400 mg/g.

Las principales causas de eliminación urinaria reducida de citrato son la acidosis tubular renal y la insuficiencia renal crónica. Otras causas son el tratamiento con acetazolamida o tiazidas, la depleción de potasio, la inanición y la malabsorción intestinal. Con cierta frecuencia, se observa hipocitraturia asociada a HI, en ausencia de acidosis tubular renal.

Asimismo, se ha descrito la presencia de hipocitraturia en pacientes con fibrosis quística. La ingesta excesiva de proteínas también favorece su aparición por la sobrecarga ácida que ocasiona. No obstante, en ocasiones, no se detecta ninguna causa conocida (hipocitraturia idiopática). En la enfermedad renal crónica, la reducción de la citraturia puede ser debida a acidosis intracelular y podría ser indicativa de la instauración precoz de un tratamiento alcalinizante.

En los últimos tiempos, se está dando una gran importancia al valor del cociente calcio/citrato en

primera orina del día. Un cociente calcio/citrato superior a 0.33 indica un riesgo elevado de cristalización [15]. García-Nieto V et al [30] observaron en niños con prelitiasis que valores elevados de ese cociente en primera orina del día se relacionan directamente con la presencia de antecedentes familiares de litiasis.

HIPOMAGNESURIA

El magnesio forma complejos con el oxalato con lo que se reduce la supersaturación del oxalato cálcico. Además, los complejos de oxalato magnésico reducen la absorción intestinal de oxalato. A concentraciones fisiológicas de oxalato, el magnesio reduce tanto las tasas de nucleación como de crecimiento de los cálculos [31]. Se ha descrito hipomagnesuria en pacientes con diarrea crónica, malabsorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y resección intestinal. Se define como hipomagnesuria una eliminación urinaria de magnesio inferior a 50 mg/día.

OTRAS CAUSAS DE UROLITIASIS LITIASIS DE ESTRUVITA

Se forman como consecuencia de infecciones repetidas por organismos productores de ureasa. Estas bacterias, llamadas urealíticas, tienen la capacidad de hidrolizar la urea con liberación de amoníaco y de dióxido de carbono con lo que se incrementa el pH de la orina y se favorece la cristalización, a menudo mixta, de fosfato de amonio y magnesio (estruvita), de fosfato de calcio y de urato de amonio. Estas bacterias son los Proteus, Ureaplasma urealyticum o ciertas cepas de Klebsiella o Serratia.

LITIASIS RELACIONADA CON FÁRMACOS

Ciertos fármacos se asocian con el desarrollo de litiasis. Los fármacos más frecuentemente involucrados en la litiasis son la glafenina y sus derivados, el triamtereno, las sulfamidas, indinavir y otros). Por otro lado, algunos fármacos pueden inducir litiasis, ya sea por alterar los componentes urinarios de forma desfavorable (topiramato, acetazolamida, zonisamida, inhibidores de la bomba de protones), como por precipitación directa del fármaco o sus metabolitos en orina (triamterene, ciprofloxacino) [2]. Por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones se han relacionado con aumento del riesgo de litiasis, a expensas de disminuir el magnesio y el citrato urinario [32].

LITIASIS ASOCIADA A MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL TRACTO URINARIO

La asociación entre urolitiasis y malformaciones congénitas del tracto urinario es bien conocida y se relaciona con la infección y el estasis de la orina. Esto último es más evidente en la obstrucción de la unión pieloureteral, en pacientes con esta malformación la incidencia de litiasis se ha situado entre

16 y 44%. Desde los estudios de Husmann et al., en 1995, se sabe que el 76% de los pacientes con obstrucción de la unión pieloureteral y cálculos renales distintos de la estruvita, son portadores de anomalías metabólicas causantes de cálculos, especialmente hipocitraturia e hipercalciuria. García-Nieto et al. observaron que en el 88% de pacientes con esta malformación existían antecedentes familiares de urolitiasis, al igual que en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral. Esto apoya la hipótesis de que la hipercalciuria de los niños con malformaciones urinarias es de origen genético heredado de uno de sus padres [33].

La enfermedad de Cacchi-Ricci o riñón con "médula en esponja" es una anomalía congénita caracterizada por la dilatación de los túbulos colectores en una o varias pirámides renales, de forma uni o bilateral. Fue descrito en los años 30 y denominado así, por el aspecto quístico que adquiriría la médula renal de estos pacientes en situaciones avanzadas. En fases iniciales, el riñón carece de ese aspecto, por lo que la entidad se ha denominado también "ectasia canalicular precalicial". Es una entidad benigna que suele manifestarse hacia la segunda o tercera década de la vida en forma de litiasis renal, infección urinaria o hematuria. Son comunes las calcificaciones intraductales. El diagnóstico suele realizarse mediante una urografía excretora que muestra la presencia de unas características proyecciones "en cepillo" a partir de los cálices debido a la dilatación de los túbulos colectores.

TRATAMIENTO DEL CÓLICO NEFRÍTICO. TRATAMIENTO EXPULSIVO. EXTRACCIÓN ACTIVA DE LOS CÁLCULOS

La mayoría de los cálculos ureterales se expulsan de manera espontánea. En los pacientes con un episodio agudo de litiasis, la medida terapéutica más urgente es la analgesia. Los estudios clínicos han demostrado que los AINEs (diclofenaco, indometacina, ibuprofeno) proporcionan un alivio eficaz en los pacientes con cólicos nefríticos agudos. Se recomienda iniciar la analgesia con diclofenaco siempre que sea posible y utilizar un medicamento alternativo cuando persista el dolor (metamizol, pentazocina, tramadol). Sin embargo, los AINEs debe usarse con precaución cuando la función renal está alterada.

El tratamiento expulsivo médico se basa en los efectos beneficiosos de ciertos medicamentos que contribuyen a la relajación del músculo liso ureteral mediante la inhibición de las bombas de los canales de calcio o el bloqueo de los receptores alfa1 simpáticos [34]. Entre los calcioantagonistas más utilizados, se encuentran el nifepidino. Por otro lado, se ha demostrado que los alfabloqueantes facilitan la expulsión de los cálculos, siendo tamsulosina (0.4 mg) el alfabloqueante más utilizado en

la práctica diaria. Asimismo, existen estudios en los que se ha demostrado la eficacia de terazosina, doxazosina, alfuzosina y naftopidilo.

Al disminuir el edema local, se ha descrito que una combinación con corticosteroides (metilprednisolona 0.5-1 mg/Kg/día por vía i.m. o i.v., 1-2 dosis) podría acelerar la expulsión de los cálculos en comparación con el tratamiento exclusivo con antagonistas de los receptores alfa. Sin embargo, no se recomienda el uso aislado de corticosteroides.

Es importante evaluar el tamaño, la localización y la forma de los cálculos en el momento de la presentación inicial, la probabilidad de expulsión espontánea, la presunta composición de los cálculos, los síntomas y la asociación con infección urinaria u obstrucción. En la Guía Clínica sobre Urolitiasis (European Association of Urology) [35] se expresa que las indicaciones de la extracción activa de los cálculos son las siguientes: cuando el diámetro del cálculo es ≥ 7 mm (pues la tasa de expulsión espontánea con ese tamaño, es baja), cuando no se logra un alivio suficiente del dolor, cuando existe una obstrucción causada por la propia litiasis acompañada de infección, cuando existe riesgo de piodonefrosis o sepsis urinaria, en riñones únicos con obstrucción y en la obstrucción bilateral.

Dependiendo de la localización y tamaño del cálculo, su eliminación puede realizarse mediante litotricia extracorpórea mediante ondas de choque (LEOC), litofragmentación endourológica con energía ultrasónica, electrohidráulica o laser a través de ureterorenoscopia, endourológica percutánea y cirugía convencional. La LEOC puede eliminar más del 90 % de los cálculos en los adultos. Con esta técnica, se han comunicado tasas de ausencia de cálculos del 66-99 % en pacientes con cálculos ≤ 20 mm de diámetro y del 45-60 % con cálculos > 20 mm de diámetro. Una endoprotesis en "doble J" reduce las complicaciones obstructivas e infecciosas que pueden aparecer tras el uso de LEOC cuando el diámetro de los cálculos es ≤ 20 mm.

PREVENCIÓN DE LAS RECIDIVAS. TRATAMIENTO DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO

La mayoría de las anomalías metabólicas causantes de cálculos tienen un origen genético, por lo que la predisposición litiásica dura toda la vida. Por tanto, debe intentarse un control dietético y reservarse el tratamiento farmacológico para los casos complicados. El tratamiento dietético, cuando se realiza bien, es muy útil para evitar la formación de cálculos.

El tratamiento farmacológico está indicado en casos de litiasis de repetición, disuria persistente, hematuria macroscópica frecuente, nefrocalcinosis u osteopenia progresiva.

Las recomendaciones dietéticas incluyen recomendaciones generales para cualquier tipo de litiasis, y una serie de recomendaciones que varían en función de la anomalía metabólica presente (Tabla 3) y (Tabla 4) [2].

Independientemente del tipo de litiasis, la ingesta elevada de agua (2.000-3.000 ml/1,73 m²) ha mostrado ser beneficiosa y coste efectiva [36], con reducción de un 56% del riesgo de recurrencia [37]. En algunos grupos de mayor riesgo como la cistinuria, se recomienda incluso una ingesta superior a 3 litros al día [38].

El consumo de otras bebidas no está tan bien estudiado. Estudios epidemiológicos han mostrado un riesgo reducido de formación de cálculos con café, té, cerveza, vino tinto y zumo de naranja, mientras que las bebidas azucaradas se asocian con un incremento del riesgo de litiasis, por lo que se recomienda evitar estas bebidas [39].

El consumo de frutas y verduras también es beneficioso, independientemente del tipo de litiasis. debido al elevado contenido natural de citrato y de álcali.

Los fármacos específicos para la prevención y tratamiento de las litiasis son limitados. La ausencia de un modelo animal que exhiba un proceso de litogénesis similar al depósito de oxalato cálcico en el riñón humano, ha supuesto limitaciones para el desarrollo de estos fármacos. Recientemente, estudios animales, epidemiológicos a gran escala y observacionales han encontrado que los pacientes en tratamiento con inhibidores SGLT-2 (Sodio glucosa cotransportador 2), un fármaco antidiabético, presentan una menor incidencia de litiasis [40] [41], por mecanismos aún no estudiados, pero puede estar en relación con una alteración del perfil litogénico de la orina. Se requieren ensayos clínicos prospectivos para confirmar estas observaciones.

Hipercalciuria idiopática:

Se recomienda una ingesta de calcio normal (1000-1200 mg/día de calcio elemental, o aproximadamente 3 raciones diarias de lácteos), pues una restricción severa de calcio puede acelerar la pérdida de masa ósea y producir una hiperoxaluria debido a la interacción entre el calcio y el oxalato en la luz intestinal formando un complejo de oxalato cálcico, de modo que en situaciones de pobre ingesta de calcio, el oxalato queda libre y aumenta su absorción [42].

A diferencia del calcio de la dieta, la suplementación con calcio sí se ha relacionado con aumento del riesgo de litiasis [43] y también la suplementación con calcio y vitamina D [44]. En caso de ser

necesarios, se recomienda que se tomen junto con las comidas, pues de esta forma, el calcio quela el oxalato intestinal y no se produce aumento de oxalato urinario [45] [46].

Se recomienda una restricción moderada de sal y de proteínas de origen animal. El consumo excesivo de sal, además de elevar la calciuria, desciende la citraturia por lo que es recomendable mantener una dieta con unos 100-150 mEq/día de sodio (equivalente a 2300 mg/día).

Es conveniente una ingesta adecuada de frutas y verduras (por su contenido en agua y magnesio). Sin embargo, no todas las frutas tienen el mismo efecto citrático. Se recomiendan especialmente los cítricos, las frutas con un mayor contenido en citrato son los pomelos y los limones.

También se recomienda la ingesta de cereales integrales, pues a través de su contenido en fitatos, reducen la absorción intestinal de calcio. El propio fitato tiene un efecto directo inhibitor de la cristalización [47]. Por otro lado, también se recomienda el pescado azul y el aceite de pescado, pues su alto contenido en ácidos grasos Ω -3, tiene un efecto protector en la formación de cálculos [48], al sustituir los ácidos grasos poliinsaturados Ω -6 (precursores de la PGE₂) por los Ω -3, con lo que se cambia el espectro de los prostanoides biológicamente activos en una dirección favorable.

Los diuréticos tiazídicos se recomiendan tanto por las guías americanas [38] como europeas [49] en el tratamiento de las litiasis cálcicas recurrentes e hipercalciuria. Las tiazidas potencian la reabsorción de calcio de forma directa en el túbulo distal, y de forma indirecta en el túbulo proximal. Un metaanálisis de 6 estudios controlados randomizados mostró que las tiazidas disminuyeron un 47% la recurrencia de cálculos comparados con placebo o no tratamiento [50]. Las dosis y regímenes usados en estos estudios fueron: hidroclorotiazida 25 mg 2 veces al día, clortalidona 25 mg diario o indapamida 2.5 mg diario. La causa más frecuente de su fracaso es la ingesta excesiva de sal. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la hipokalemia, por lo que en ocasiones es necesaria la suplementación de K, preferiblemente en forma de citrato potásico, en caso de pH bajo o hipocitraturia concomitante.

En muchos centros se prefiere iniciar el tratamiento con citrato potásico por su efecto inhibitor de la cristalización, por los efectos adversos de las tiazidas y dado que se ha descrito que con el paso del tiempo el efecto hipocalciúrico de esos fármacos se reduce progresivamente.

Dado que la HI ha mostrado ser un riesgo para desarrollar osteoporosis, se recomienda realizar una densitometría a estos pacientes [51]. Las tiazidas tienen un efecto directo positivo en la densidad mineral ósea [52].

En los casos en los que se asocia osteoporosis a la hipercalciuria puede contemplarse el uso de bisfosfonatos (alendronato, ácido zoledrónico, ibandronato, etc).

Hipocitraturia

La dieta DASH, como ejemplo global de dieta sana, ha demostrado disminuir la tasa de litiasis [53].

Al igual que en la HI, es conveniente una ingesta adecuada de frutas y verduras, por su contenido en agua y magnesio, y por su efecto citratúrico especialmente los cítricos. Además, se recomienda la ingesta de cereales integrales, pues su contenido en fitatos tiene un efecto directo inhibidor de la cristalización [48].

La hipocitraturia se trata con citrato potásico oral, 1 mEq/Kg/día. La dosis se reparte en tres tomas, dando la mayor parte por la noche al acostarse, momento del día en el que se incrementa el riesgo litógeno por estar la orina más concentrada. En los casos en los que la citraturia es normal durante el día y desciende solo por la noche, puede iniciarse el tratamiento con una única dosis nocturna.

Hiperuricosuria

Debe evitarse el consumo excesivo de proteínas de origen animal, pues incrementa el riesgo de litiasis por aumento de la producción de ácido úrico y oxalato, aumenta la carga ácida (por el alto contenido en aminoácidos ricos en sulfuro) por lo que se produce un estado de acidosis metabólica crónica ligera, que reduce el pH urinario así como el citrato urinario. Se recomienda una ingesta de hasta 0.8 g de proteína/kg/día. Conseguir un pH urinario entre 6-6.5 puede prevenir y disolver los cálculos de ácido úrico [2], por lo que se debe administrar citrato potásico para alcanzar este pH diana, reservando el bicarbonato para aquellos que no toleren el citrato o que presenten insuficiencia renal o hiperpotasemia.

Además, las dietas ricas en proteínas suelen ser deficitarias en frutas y verduras, lo que potencia aún más la hipocitraturia. En el caso de la hiperuricosuria, un consumo abundante de frutas y verduras es beneficioso porque incrementa el pH urinario, con lo que se reduce el riesgo de formación de cálculos de ácido úrico.

Un 20% de los pacientes con litiasis cálcica, tienen hiperuricemia. En estos pacientes que no consiguen normalizar las cifras de ácido úrico con medidas dietéticas, se recomienda alopurinol (100-300 mg/día), un inhibidor de la xantina oxidasa. Además, alopurinol podría también tener efecto antioxidante, que contribuya a la prevención de la formación de cálculos, independientemente

de la inhibición de la xantina oxidasa. En la litiasis úrica con pH urinario persistentemente ácido, el tratamiento de elección es el citrato potásico. El alopurinol se recomienda en pacientes que continúan formando cálculos de ácido úrico a pesar de una buena alcalinización urinaria. También puede utilizarse febuxostat, otro inhibidor de la xantina oxidasa más reciente [54]. Se recomiendan asimismo cambios del estilo de vida como pérdida de peso y ejercicio.

Cistinuria

La cistina es un producto intermedio del metabolismo de la metionina. La mayor parte de la metionina ingerida se usa para la síntesis proteica. Su restricción en la dieta es difícil. El objetivo de tratamiento en la cistinuria es reducir la concentración de cistina o aumentar la solubilidad de la cistina por encima del límite de solubilidad de 205 mg/L. Para ello se recomienda una abundante ingesta hídrica, al menos 3 litros al día. Además, en la cistinuria se recomienda evitar dietas hiperproteicas y dieta pobre en sal, pues la restricción de sodio reduce la excreción de cistina.

La solubilidad de la cistina está influenciada por el pH urinario y la presencia de macromoléculas urinarias. Dado que la solubilidad de la cistina se incrementa con $\text{pH urinario} > 7.5$, se debe alcalinizar la orina para conseguir un pH urinario entre 7 y 7.5, preferentemente con citrato potásico o bicarbonato potásico, y nunca con sales sódicas, dado que el sodio potencia la excreción urinaria de cistina. Sin embargo, la alcalinización urinaria tiene un papel limitado.

Cuando no se consigue reducir la concentración de cistina a menos de 300 mg/l o 500 mg/día, se recomiendan los fármacos tioles CBTD (cystine binding thiol drug), que son fármacos que contienen grupos sulfidrilos, que sufren reacción de intercambio de disulfuro con cistina, para producir dos moléculas de cisteína unido al CBTD, un complejo que es 50 veces más soluble que la cistina. El más utilizado es la D-penicilamina (a dosis de 1-2 g/día), que al unirse con la cistina forma un complejo 50 veces más soluble, si bien, tiene muchas reacciones adversas (como síndrome nefrótico) [55]. Precisa aporte de piridoxina (vitamina B6) a razón de 50 mg/día. Los efectos son dosis dependiente. Otro fármaco con una acción similar al anterior y con menos efectos secundarios es la a-mercaptopropionilglicina (alfa-MPG; tiopronina), siendo su dosis en adultos de 300 a 1.200 mg/día. El captopril (25-50 mg/día) forma un complejo 200 veces más soluble y sería el fármaco de elección en hipertensos aunque existen estudios contradictorios con este fármaco. Dados los efectos secundarios de los tioles, deben administrarse por ciclos, recurriendo al captopril en los períodos intermedios.

Recientemente un suplemento nutricional, el ácido alipoico ha sido estudiado en modelos animales, como tratamiento de la cistinuria [56], atenuando la formación de cálculos y disminuyendo los ya existentes, si bien se requieren ensayos clínicos en humanos.

Hiperoxaluria

Una excreción urinaria de oxalato puede ocurrir como consecuencia de una excesiva ingesta de oxalato, una sobreproducción endógena de oxalato o una absorción intestinal de oxalato aumentada. La absorción intestinal de oxalato depende no solamente de la ingesta de oxalato sino también de la ingesta de calcio. Una dieta rica en calcio conlleva una reducción de la absorción de oxalato, mientras que una dieta restringida en calcio se asocia con una absorción aumentada, y por tanto, una excreción urinaria aumentada.

En pacientes con hiperoxaluria se recomienda una dieta normal en calcio con restricción de la ingesta de oxalato. Son alimentos ricos en oxalato: espinacas, ruibarbo, remolacha, chocolate, nueces, patatas y legumbres, aguacates y carambolas (star fruit).

La restricción estricta de oxalato es recomendada en todas las formas de hiperoxaluria primaria.

El oxalato es producido endógenamente por el hígado y además consumido en la dieta. La producción de oxalato endógena es modulada por la hidroxiprolina (que se encuentra en productos cárnicos con contenido de colágeno y alimentos que contienen gelatina) y por la vitamina C (que también es influenciada por la dieta) [57]. La suplementación con 2 gramos de vitamina C se ha relacionado con un aumento del 20% del oxalato urinario en sujetos normales y del 33% en pacientes litiásicos [57], y en otro estudio la administración de 1000 mg se asoció con un 41% de riesgo de litiasis [58].

En los pacientes con trastornos malabsortivos intestinales, se recomienda restricción de oxalato junto con una dieta pobre en grasas y suplementos de calcio para quelar el oxalato intestinal.

Oxalobacter formigenes es una bacteria anaerobia Gram negativa que se encuentra en el intestino y que utiliza el oxalato como su única fuente de energía [59]. Modelos animales han mostrado una relación inversa entre la colonización por esta bacteria y el riesgo de litiasis recurrente [60], sin embargo, en humanos no ha podido demostrarse y los intentos de tratar la oxalosis primaria con esta bacteria no han dado resultados.

La ingesta de líquidos debe superar los 3 Lts/m²/día y el pH urinario debe mantenerse entre 6,2 y

6,8. Debe evitarse la deshidratación, el uso de los diuréticos de asa, y las dosis elevadas de AINE. Estas medidas generales son aplicables a todos los estados hiperoxalúricos. En la hiperoxaluria primaria el tratamiento debe ser precoz y se dirige a disminuir la saturación urinaria de oxalato cálcico, aumentando la ingesta de líquidos y utilizando inhibidores urinarios de la cristalización. El tratamiento es decepcionante, aunque en algunos enfermos el uso de 300-1200 mg/día de piridoxina reduce la oxaluria. Deben asociarse, además, citrato potásico y sales de magnesio.

En la hiperoxaluria de origen intestinal, además de intentar corregir la malabsorción, debe realizarse un aporte oral de calcio que tras unirse al oxalato en la luz intestinal ayuda a que se elimine por las heces.

El oxalato urinario que no procede de la dieta, es derivado de la conversión del glioxilato a oxalato, por la enzima lactato deshidrogenasa. Piridoxina, un componente de vitamina B6 es un cofactor necesario para la alanina:glioxilato aminotransferasa (AGT), implicada en la conversión metabólica alternativa del glioxilato a la glicina.

Los pacientes con hiperoxaluria primaria tipo I tienen déficit de AGT, por lo que no pueden desviar el metabolismo del glioxilato a la vía alternativa. La piridoxina puede utilizarse para disminuir el oxalato urinario, pues algunos estudios pequeños han mostrado una reducción del oxalato urinario hasta en un 25% [61].

También se ha propuesto la piridoxina como tratamiento en la hiperoxaluria primaria, si bien no existe suficiente evidencia.

En caso de usarse, debería iniciarse a la dosis más baja y no superar los 200 mg/día. Dosis superiores a 500 mg/día podrían causar neuropatía sensitiva severa.

Los pacientes con enfermedad avanzada que no pueden eliminar el exceso de oxalato debido a función renal alterada o fallo renal, requieren sesiones de hemodiálisis intensivas (6 sesiones a la semana) en ocasiones con diálisis peritoneal suplementaria. El único tratamiento curativo es el trasplante de hígado, que restablece el defecto metabólico y ha mostrado normalizar los niveles de oxalato, y si se realiza de forma preventiva, prevenir la progresión de la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el trasplante de hígado se asocia con una significativa morbimortalidad y con un tratamiento inmunosupresor de por vida. El trasplante doble hígado-riñón es realizado frecuentemente para restablecer tanto el defecto metabólico hepático como la función renal [62].

Nuevos fármacos han aparecido recientemente para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria. Lumasirán es un agente terapéutico basado en RNA de interferencia (RNAi) que bloquea la síntesis de oxalato glicolato oxidasa, y reduce la oxidación de glicolato a glioxilato, el precursor inmediato del oxalato. En pacientes con hiperoxaluria primaria ha mostrado reducir sustancialmente el oxalato urinario y plasmático, en comparación con grupo placebo [63] en el ensayo ILLUMINATE-A y se encuentran activos nuevos ensayos clínicos de eficacia y seguridad (ILLUMINATE- B e ILLUMINATE-C). La US Food and Drug Administration y la European Medicines Agency han aprobado recientemente lumasirán para el tratamiento de niños y adultos con hiperoxaluria primaria, y podría tratarse de una esperanzadora terapia para estos pacientes.

Por otro lado, Nedosirán, también una terapia de RNAi dirigida frente a lactato deshidrogenasa, reduce la conversión de glioxilato a oxalato, y está siendo probada en un ensayo fase 3 (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042402).

Estruvita

Debido a que los cálculos incorporan bacterias en su interior, requieren extracción quirúrgica agresiva. Se recomienda antibioterapia específica tanto pre como postoperatoria para esterilizar la orina y prevenir la recidiva. La alta prevalencia de Enterococos, sugiere que las cefalosporinas de 1^a y 2^a generación pueden no ser eficaces. Sin embargo, no existe evidencia acerca del tipo de tratamiento antibiótico o duración [2].

El ácido acetohidroxámico (AHA) es un potente inhibidor de ureasa, y disminuye el riesgo de formación de cálculos de estruvita, alterando el pH urinario. Además, reduce el crecimiento del cálculo [64]. Sin embargo, produce efectos secundarios importantes como temblor, palpitaciones, proteinuria, edema, cefalea, y riesgo de tromboembolismo, por lo que sólo se reserva para pacientes en alto riesgo de recurrencia de litiasis de estruvita.

TABLAS

Tabla 1. Nomenclatura química y nombre mineral de los componentes cristalinos más frecuentes de los cálculos urinarios

Tipo	Nomenclatura química	Nombre del mineral	Sospecha
OXALATOS	Oxalato cálcico monohidrato	Whewellita	Estados hiperoxalúricos
	Oxalato cálcico dihidrato	Whedellita	Hiper calciuria idiopática
FOSFATOS	Fosfato básico de calcio	Apatita	Hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular distal o infección por gérmenes urealíticos
	Fosfato ácido de calcio dihidrato	Brushita	
	Fosfato amónico magnésico hexahidrato	Estruvita	
	Fosfato ácido de magnesio trihidrato	Newberita	
PURINAS	Acido úrico anhidro		Hiperuricosuria
	Acido úrico dihidrato		
	Urato ácido de sodio		
	Urato ácido amónico		
	Xantina		Xantinuria
	Hipoxantina		
	2,8-dihidroxiadenina		
CISTINA	Cistina		Cistinuria

Tabla 1.

Tabla 2. Valores de referencia de la eliminación urinaria en orina de 24 horas de las principales anomalías metabólicas causantes de cálculos

	Adultos	Niños
Calcio	2,4 ± 0,8 mg/kg/día	2,38 ± 0,7 mg/kg/día
Magnesio	> 50 mg/día	2,10 ± 1,1 mg/kg/día
Ácido úrico	620 ± 75 mg/día	520 ± 147 mg/día/1,73 m ²
Oxalato	< 44 mg/día	36,9 ± 13,7 mg/día/1,73 m ²
Citrato	> 300 mg/día	< 8 mg/kg/día
Cistina	< 200 mg/día	

Tabla 2.

Tabla 3. Recomendaciones dietéticas para prevenir recidiva de litiasis renal. Adaptado de Sorokin et al. [2].

Componente	Recomendación
Líquidos	Ingesta hídrica para mantener volumen urinario ≥ 2.5 L/día Limitar el consumo de bebidas azucaradas Ingesta de zumos, cítricos
Calcio	Evitar restricción dietética severa de calcio Ingesta recomendada 1000-1200 mg/día
Oxalato	Evitar alimentos ricos en oxalato (nueces, chocolate, espinacas, té, remolacha, patatas, judías).
Proteínas	Restricción de proteínas de origen animal a menos de 200 gramos/día
Carbohidratos	Restricción de carbohidratos refinados a <20 g/día
Sal	Limitar la ingesta de sodio a 100 mEq/día (2300 mg/día)
Suplementos de calcio	Considerar para la hiperoxaluria de origen entérico, pero evitar en hiper calciuria idiopática
Vitamina B6	Considerar para la hiperoxaluria tipo 1
Vitamina C	Limitar la ingesta de Vitamina C <2g/día
Vitamina D	Sólo si existe déficit
Dieta Atkins (Pobre en HC/rica en proteínas)	Evitar, pues causa hipocitraturia, hiperuricosuria e hiper calciuria
Dieta DASH	Protectora frente a recidiva de litiasis
Dieta Mediterránea	Protectora frente a recidiva de litiasis

Tabla 3.

Tabla 4. Tratamientos farmacológicos según tipo de cálculo

Tipo litiasis	Fármaco	Indicación	Dosis	Efectos secundarios
OXALATO CÁLCICO	Tiazidas	Hipercalcemia	Hidroclorotiazida 25-50 mg/día Clortalidona 25-50 mg/día Indapamida 1.25-5 mg/día	Hipokalemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperglucemia, hipocitraturia, hiperuricosuria
	Citrato potásico	Hipocitraturia pH urinario bajo	1 mg/kg/día en 3 tomas	Síntomas gastrointestinales
	Alopurinol	Hiperuricosuria	100-300 mg/día	Hipertransaminasemia
ÁCIDO ÚRICO	Citrato potásico	Alcalinización		Síntomas gastrointestinales
	Bicarbonato sódico	Alcalinización	650 mg 2 veces/día	Sobrecarga de sodio
	Alopurinol	De 2ª línea cuando no se consigue alcalinización	100-300 mg/día	Hipertransaminasemia
CISTINA	D-penicilamina	Incrementar solubilidad de cistina	1-2 g/día	Hematológicos, proteinuria, diarreas, déficit de B6
	Tiopronina	Incrementar solubilidad de cistina	Dosis de inicio 400 mg/día	Menos frecuentes: Hematológicos, proteinuria, diarreas, déficit de B6
	Citrato potásico	Alcalinización	1 mg/kg/día en 3 tomas	Síntomas gastrointestinales
ESTRUVITA	Ácido acetohidroxiámico	Inhibidor de ureasa	250 mg 2 veces/día	Cefalea, anemia, tromboflebitis

Tabla 4.

Figura 1. Algoritmo de las causas de hipercalciuria con normocalcemia, niveles de potasio normales y sin datos evidentes de tubulopatía proximal compleja.

* Glucosuria, hipouricemia, hiperaminoaciduria, hipofosfatemia.

** S. de Williams, intoxicación por vitamina D, inmovilización, neoplasias

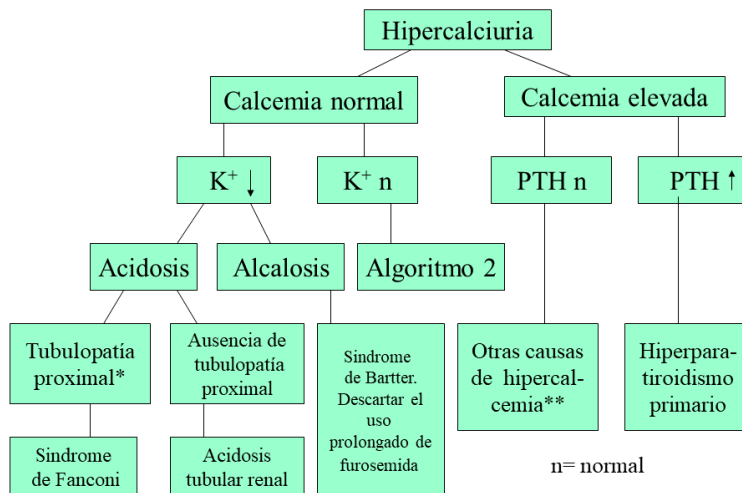


Figura 1.

Figura 2. Algoritmo de las causas de hipercalciuria con normocalcemia, niveles de potasio normales y sin datos evidentes de tubulopatía proximal compleja

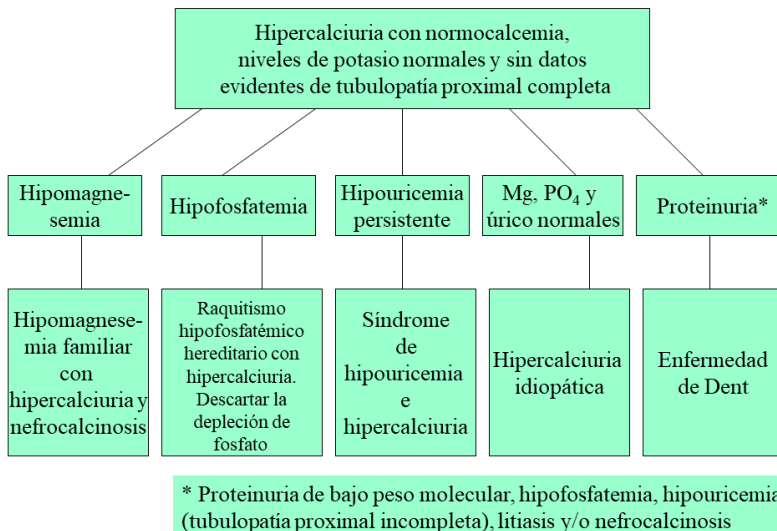


Figura 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. World J Urol 2017 Sep;35(9):1301-1320.
2. Igor Sorokin a, Margaret S. Pearle. Medical therapy for nephrolithiasis: State of the art. Asian Journal of Urology (2018) 5, 243-55.
3. DiBianco JM, Jarrett TW, Mufarrij P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis risk: should the medical management of nephrolithiasis include the treatment of metabolic syndrome? Rev Urol 2015;17:117-28.

4. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP et al. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007; 177:31-8. [Pubmed]
5. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 67:576-91. [Pubmed]
6. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 2006; 69:2227-35. [Pubmed]
7. La Manna A, Polito C, Cioce F, De Maria G, Capacchione A, Rocco CE, Papale MR, Romei L. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:214-7. [Pubmed]
8. Straub M, Strohmaier WL, Berg W et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 2005; 23:309-23. [Pubmed]
9. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 24:205-10. [Pubmed]
10. Grases F y Costa Bauzá A. Mecanismos de la formación de cálculos renales. En: V. García Nieto, F. Santos Rodríguez, B. Rodríguez-Iturbe. *Nefrología Pediátrica*. 2ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p 917-38.
11. Singh P, Harris PC, Sas DJ, Lieske JC. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Apr;18(4):224-240. doi: 10.1038/s41581-021-00513-4. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34907378.
12. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Perez Suarez G, Moraleda Mesa T. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease?. *Nefrología* 2019 May 31. pii: S0211-6995(19)30091-8.
13. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta*. 1997;263: 43&55. [Pubmed]
14. Moore ES. Hypercalciuria in children. *Contrib Nephrol* 1981; 27:20-32. [Pubmed]
15. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54:387&400. [Pubmed]
16. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578&83.
17. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:138-45. [Pubmed]
18. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int*. 1996;49:1507&18.
19. García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, del Castillo N, Rivero A. Differences in renal handling of sodium after hyposaline loading between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, editores. *Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris: Elsevier; 1997. p. 99&100. [Pubmed]
20. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH et al. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-43. [Pubmed]

21. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417:447-52. [Pubmed]
22. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, Mizuta E, Yanagihara K, Sonoyama K, Sugihara S, Igawa O, Hosoya T, Ohtahara A, Shigamasa C, Yamamoto Y, Ninomiya H, Hisatome I. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008 Oct;21(10):1157-62.
23. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 62:971-9. [Pubmed]
24. Rashid I, Verma A, Tiwari P, D'Cruz S. Adenine phosphoribosyl transferase deficiency leads to renal allograft dysfunction in kidney transplant recipients: a systematic review. *J Bras Nefrol.* 2022 Jul-Sep;44(3):403-416. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0283en. PMID: 35635787; PMCID: PMC9518620.
25. Rajput P, Virani ZA, Shah BV. Crystalline Nephropathy due to APRT Deficiency: A Preventable Cause of Renal and Renal Allograft Failure. *Indian J Nephrol.* 2020 Jul-Aug;30(4):290-292.
26. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009; 75:1264-71.
27. Solomon LR, Nixon AC, Ogden L, Nair B. Orlistat-induced oxalate nephropathy: an under-recognised cause of chronic kidney disease. *BMJ Case Rep* 2017;2017. [Pubmed]
28. Ng CS, Strem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 1999;13:647-51. [Pubmed]
29. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:424-34. [Pubmed]
30. García Nieto VM, Pérez Bastida XI, Salvador Cañibano M, García Rodríguez VE, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. Quantification of the risk of urinary calcium stone formation in the urine collected at 2 times of the day in a group of children studied to rule out prelithiasis. *Nefrologia.* 2018 May - Jun;38(3):267-72. doi: 10.1016/j.nefro.2017.07.004. Epub 2018 Feb 14. [Pubmed]
31. Kohri K, Garside J, Blacklock NJ. The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis. *Br J Urol* 1988; 61:107-15. [Pubmed]
32. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, García-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, Magri V, Mourmouris P, Ouattara A, Perletti G, Philipraj J, Stamatiou K, Adetola Tolani M, Tzelvels L, Trinchieri A, Buchholz N. Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and metanalysis. *Arch Ital Urol Androl.* 2022 Dec 28;94(4):507-514. doi: 10.4081/aiua.2022.4.507. PMID: 36576453.
33. Scand J Urol Nephrol. 2007;41(2):144-8. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. García-Nieto V1, Navarro JF, Luis-Yanes MI, López-Méndez M, García-Rodríguez V.
34. Ye Z, Yang H, Li H, Zhang X, Deng Y, Zeng G, Chen L, Cheng Y, Yang J, Mi Q, Zhang Y, Chen Z, Guo H, He W, Chen Z. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *BJU Int.* 2011 Jul;108(2):276-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09801.x. Epub 2010 Nov 17.
35. Türk C1, Petčić A2, Sarica K3, Seitz C4, Skolarikos A5, Straub M6, Knoll T7. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4. [Pubmed]
36. Lotan Y, Buendia Jimenez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: major impact of compliance on cost-

effectiveness. *J Urol* 2013;189:935-9. [PubMed]

37. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-43. [PubMed]

38. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316-24. [PubMed]

39. Gambaro G, Croppi E, Coe F, Lingeman J, Moe O, Worcester E, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29:715-34. [PubMed]

40. Anan G, Hirose T, Kikuchi D, Takahashi C, Endo A, Ito H, Sato S, Nakayama S, Hashimoto H, Ishiyama K, Kimura T, Takahashi K, Sato M, Mori T. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation. *Pharmacol Res.* 2022 Dec;186:106524. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106524. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36349594.

41. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, Ofstad AP, Elsaesser A, Zinman B, Inzucchi SE. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e3003-e3007. doi: 10.1210/clinem/dgac154. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 09;: PMID: 35290464; PMCID: PMC9202688.

42. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1847-60. [PubMed]

43. Curhan, G.C.; Willett, W.C.; Speizer, F.E.; Spiegelman, D.; Stampfer, M.J. Comparison of Dietary Calcium with Supplemental Calcium and Other Nutrients as Factors Affecting the Risk for Kidney Stones in Women. *Ann. Intern. Med.* 1997, 126, 497-504.

44. Wallace, R.B.; Wactawski-Wende, J.; O'Sullivan, M.J.; Larson, J.C.; Cochrane, B.; Gass, M.; Masaki, K. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94, 270-277.

45. Domrongkitchaiporn, S.; Sopassathit, W.; Stitchantrakul, W.; Prapaipanich, S.; Ingsathit, A.; Rajatanavin, R. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004, 65, 1835-1841.

46. Jessica C Dai, Margaret S Pearle. Diet and Stone Disease in 2022. *J Clin Med* 2022, 13;11(16):4740.

47. Grases F, Isern B, Sanchis P et al. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. *Front Biosci* 2007; 12:2580-7. [PubMed]

48. Siener R, Jansen B, Watzer B et al. Effect of n-3 fatty acid supplementation on urinary risk factors for calcium oxalate stone formation. *J Urol* 2011; 185:719-24. [PubMed]

49. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrik A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol* 2015;67:750-63. [PubMed]

50. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* [PubMed]

51. Gambaro G, Croppi E, Coe F, Lingeman J, Moe O, Worcester E, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29:715-34. [PubMed]

52. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men

- treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999;130:658-60. [Pubmed]
53. Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2253-9. [Pubmed]
54. Yunhua M, Hao Z, Ke L, Wentao H, Xiaokang L, Jie S. Febuxostat Promoted Dissolution of Radiolucent Nephrolithiasis in Patients with Hyperuricemia. *Urol J.* 2020 Apr 19;18(1):34-39. doi: 10.22037/uj.v0i0.5564. PMID: 32309869.
55. DeBerardinis RJ, Coughlin 2nd CR, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol* 2008;180:2620-3. [Pubmed]
56. Zee T, Bose N, Zee J, Beck JN, Yang S, Parihar J, et al. Alphalipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. *Nat Med* 2017;23:288-90.
57. Traxer, O.; Huet, B.; Poindexter, J.; Pak, C.Y.; Pearle, M.S. Effect of Ascorbic Acid Consumption On Urinary Stone Risk Factors. *J. Urol.* 2003, 170, 397-401.
58. Eric N Taylor, Meir J Stampfer, Gary C Curhan. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15(12):3225-32.
59. Allison MJ, Dawson KA, Mayberry WR, Foss JG. *Oxalobacter formigenes* gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol* 1985;141:1-7. [Pubmed]
60. Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Freel RW. *Oxalobacter* sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int* 2006;69:691-8. [Pubmed]
61. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:468-77. [Pubmed]
62. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. *Kidney Int Rep.* 2020;5:2136-2145.
63. Garrelfs SF, Frishberg Y, Huston SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med.* 2021;384:1216-1226. doi:10.1056/NEJMoa2021712
64. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection induced urinary calculi. *Eur Urol* 1991;20:243-7. [Pubmed]
-